

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

SEARCHED BY **Dialog**

**GnRH prepn. for oral use - consist of GnRH nucleus contg. detergent to promote resorption, inner coating which dissolves in the colon and outer coating**

**Patent Assignee: BERLIN-CHEMIE AG**

**Inventors: ROHR K; STEINICKE A**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DD 291668	A	19910711	DD 287422	A	19860228	199149	B

**Priority Applications (Number Kind Date): DD 287422 A ( 19860228)**

**Abstract:**

DD 291668 A

The prepn. of oral GnRH and/or GnRH analogue contg. preps. (I) opt. contg. other active ingredients and in the form of tablets, dragees, granulates, capsules, multilayered capsules and juice in microcapsules comprises adding a second coating beneath the outer coating layer. The outer layer consists of anionic film-forming polymers such as cellulose phthalate or polymethacrylic acid derivs. The nuclei also contain substances to promote resorption of the active ingredient, such as nonionic surfactants of the ether type of polyoxymethylene, anionic surfactants, cationic surfactants, ampholytic surfactants, cationic surfactants, ampholytic surfactants, gallic acids and alkali salts of gallic acids. The second coating can be degraded by the enzymatic activity of the bacteria of the large intestine and consists of pectin, alginine, microcrystalline cellulose and/or substances of similar activity.

USE/ADVANTAGE - (I) can be administered orally and is sufficiently active to be used as a contraceptive, as a therapeutic agent for the treatment of menstrual disorders, as a cancerostatic and as a diagnostic agent. The injections previously needed to achieve a contraceptive effect are avoided, as are the nasal sprays, which due to the use of propellant gas, caused allergic reactions. The use of at least 2 layers ensures that the GnRH or analogue is first liberated in the lower sections of the intestine, in which proteolytic enzymes, which would attack the GnRH or analogue, are hardly present. The outer coating is removed in the gastrointestinal tract. The detergent ensures that the GnRH or analogue is resorbed.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8850667

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 668 A7

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983

5(51) A 61 K 37/38

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

## DEUTSCHES PATENTAMT

---

(21)	DD A 61 K / 287 422 4	(22)	28.02.86	(45)	11.07.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

---

(71)	siehe (73)
(72)	Steinicke, Annedore, Dr. rer. nat.; Röhr, Kurt, DE
(73)	Berlin-Chemie AG, Glienicke Weg 125, O - 1199 Berlin, DE

---

(54) Verfahren zur Herstellung einer oral anwendbaren GnRH-Zubereitung

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von oral anwendbaren Präparaten, die GnRH und/oder GnRH-Analoga als Wirkstoff enthalten, in Form von Tabletten, Dragees, Granulaten, Kapseln, Mehrschichttabletten und Saft in Mikrokapseln, bei dem der Zubereitung resorptionsfördernde Stoffe wie Tenside zugemischt werden und die Zubereitung mit einer äußeren, vor den zersetzenden Einflüssen des Magen-Darm-Traktes schützenden Umhüllung und einer inneren, erst im Dickdarm durch die enzymatische Tätigkeit der Dickdarmbakterien auflösbaren Umhüllung aus Pektin, Alginin, mikrokristalliner Cellulose und/oder gleichwirkenden Stoffen versehen wird.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

## Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von oral anwendbaren Präparaten, die GnRH und/oder GnRH-Analoga als Wirkstoff enthalten mit gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Granulaten, Kapseln, Mehrschichttabletten und Saft in Mikrokapseln, die mit einer äußeren Umhüllung aus anionischen filmbildenden Polymeren wie Cellulosephthalat oder Polymethacrylsäurederivaten versehen sind und zusätzlich zum Wirkstoff resorptionsfördernde Stoffe wie nichtionische oberflächenaktive Mittel, kationische oberflächenaktive Mittel, ampholytische oberflächenaktive Mittel, Gallensäuren und Alkalisalze der Gallensäuren enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffzubereitung ein unter der äußeren Umhüllung liegender zweiter durch die enzymatische Tätigkeit der Dickdarmbakterien abbaubarer Überzug aus Pektin, Alginin, mikrokristalliner Cellulose und/oder gleichwirkenden Stoffen aufgebracht wird.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Präparates, das GnRH oder ein von GnRH abgeleitetes Analogon enthält, das per os wirksam ist und als

Antikonzeptivum  
Therapeutikum zur Behandlung von Zyklusstörungen,  
Kanzerostatikum wie auch als  
Diagnostikum

vor allem in der Humanmedizin zum Einsatz kommen kann.

## Charakterisierung der bekannten technischen Lösungen

Formulierungen mit GnRH oder davon abgeleiteten Derivaten sind dadurch gekennzeichnet, daß sie als Injektion oder als Infusion bzw. in einer nasal anwendbaren Formulierung (Spray, Tropfen) verabreicht werden müssen, um ihre Wirkung entfalten zu können. Eine perorale Anwendung ist unökonomisch, da nur ein äußerst geringer Anteil ( $< 0,1\%$ ) resorbiert wird, da ein proteolytischer Abbau im Magen-Darm-Trakt erfolgt und auf Grund der physikalisch-chemischen Beschaffenheit eine Resorption ohne Hilfsmittel nicht erfolgen kann.

Weiterhin ist es bekannt, Wirkstoffe zur oralen Verabreichung durch Umhüllung mit anionischen filmbildenden Polymeren vor zersetzenden Einflüssen des Magen-Darm-Traktes zu schützen. Es ist ebenfalls bekannt, zur Erhöhung der Resorption von Peptidwirkstoffen im Darm dem Wirkstoff resorptionsfördernde Stoffe, wie nichtionogene oberflächenaktive Mittel vom Ethertyp des Polyoxyethylens, anionische oberflächenaktive Mittel, kationische oberflächenaktive Mittel, ampholytische oberflächenaktive Mittel, Gallensäuren und Alkalisalze der Gallensäure zuzusetzen.

## Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung eines oral anwendbaren GnRH-Präparates aufzuzeigen und damit die bisher erforderliche Injektion oder Infusion bzw. die zur Erzielung eines antikonzeptiven Effektes hauptsächlich angewendete Applikation als Nasenspray, die mit Unverträglichkeitsreaktionen durch das zur Anwendung kommende Treibgas behaftet ist, zu ersetzen und damit die Anwendung als Antikonzeptivum wesentlich zu vereinfachen.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Formulierungen mit GnRH und GnRH-Derivaten zu erarbeiten, die oral ausreichend wirksam sind.

GnRH, das sowohl diagnostisch als auch therapeutisch und antikonzeptionell Anwendung findet, kann bisher nur injiziert oder mit geringerem Wirkungsgrad nasal verabreicht werden, da es im oberen Magen-Darm-Trakt durch körpereigene Enzyme abgebaut wird.

Durch Umhüllung der oralen Zubereitung mit mindestens 2 Schichten kann erreicht werden, daß das GnRH erst in den unteren Darmabschnitten freigesetzt wird, in denen proteolytische Enzyme kaum noch vorhanden sind.

Dies ist dann gegeben, wenn eine erste Hülle unter dem Kern vor zersetzenden Einflüssen des Magen-Darm-Traktes schützt. Dafür sind anionisch filmbildende Polymere bekannt wie z.B. Celluloseacetylphthalat oder Polymethacrylsäurederivat. Die zweite Hülle muß dann aus einem Material bestehen, das von den Enzymen des Organismus nicht angegriffen, jedoch von den Dickdarmbakterien zerlegt werden.

Dieses Eigenschaften besitzen Pektine, Alginate und vor allem Cellulose und seine Derivate.

Dieser zweite (innere) Überzug, der erst durch die im Dickdarm vorhandene Bakterienflora zersetzt wird, stellt den erfindungswesentlichen Teil der Erfindung dar. Dieser Überzug sichert nach der Auflösung des ersten Überzuges im Magen, daß die Freigabe des Wirkstoffes erst im Dickdarm erfolgt.

Erfindungsgemäß erhalten die Zubereitungen einen Überzug aus Pektin, Alginin, mikrokristalliner Cellulose, Cellulosederivaten wie Celluloseacetylphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Celluloseacetosuccinat, aus Benzylphenylsalicylat und/oder Styrol-Maleinsäure-Copolymeren. Auch andere gleichwirkende Überzugstoffe können Anwendung finden. Um das im Dickdarm freigesetzte GnRH zur ausreichenden Resorption zu bringen, ist die Zugabe eines geeigneten Detergens erforderlich. Ohne einen solchen Zusatz findet keine ausreichende Resorption des GnRH statt. Hierfür geeignete Detergenzien sind unter anderem nichtionogene oberflächenaktive Mittel vom Ethertyp des Polyoxyethylens, anionische oberflächenaktive Mittel, insbesondere Eiweiß-Fettsäure-Kondensate und Laurylsulfonat, kationische oberflächenaktive Mittel, ampholytische oberflächenaktive Mittel, Gallensäuren und deren Alkalisalze. Erfindungsgemäß kann auch so verfahren werden, daß das GnRH und der Resorptionsvermittler in Pellets verarbeitet werden, die durch eine Substanz umhüllt werden, die durch die Mikroflora des Darms entfernt wird. Damit die Pellets jedoch vom sauren Mageninhalt nicht beschädigt werden, ist eine Einbringung in Hartgelatine kapseln möglich, die nach der Füllung magensaft- und verdauungsenzymresistent dragiert werden.

Durch die kombinierte Anwendung dieser beiden Prinzipien

- Umhüllung des Präparates mit mindestens 2 Überzügen, durch die gewährleistet wird, daß der Wirkstoff erst im Dickdarm freigegeben und somit eine proteolytische Inaktivierung verhindert wird;
  - Zusatz von Detergenzien zur Förderung der Resorption von GnRH durch die Schleimhäute des Dickdarms
- ist es möglich, GnRH oral zur Anwendung zu bringen.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Drageekerne von 200 mg, die neben Bindemittel 500 µg D-Phe<sup>6</sup>-GnRH und 10 mg Eiweiß-Fettsäure-Kondensat Mi 105 BC enthalten, werden nach beiliegendem Verfahren hergestellt. Etwa 1000 dieser Drageekerne werden im Luftsuspensionsverfahren nach WURSTER mit einer Flüssigkeit besprüht, die

mikrokristalline Cellulose	1 g
Pektin	6 g
Ethylcellulose	6 g
Diethylphthalat	4 g
Isopropanol	130 ml
Ethanol	130 ml
enthält.	

Nach Trocknung im Vakuum erfolgt eine erneute Behandlung der Dragees im Luftsuspensionsverfahren mit einer Lösung aus

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP 55)	30 g
Isopropanol	250 ml
Ethylacetat	250 ml.

Die Zeitdauer der Besprühung ist so gewählt, daß nach Trocknung der Dragees diese ein durchschnittliches Gewicht von 250 mg aufweisen.

##### Beispiel 2

Pellets von einem Durchmesser von etwa 1 mm werden nach üblichen Verfahren unter Zusatz von Bindemitteln so hergestellt, daß sie pro Pellet etwa 250 ng D-Phe<sup>6</sup>-GnRH und 0,01 mg Eiweiß-Fettsäure-Kondensat Mi 105 BC enthalten. Diese Pellets werden im Luftsuspensionsverfahren nach WURSTER mit einer Flüssigkeit besprüht, die

mikrokristalline Cellulose	1 g
Pektin	6 g
Ethylcellulose	6 g
Diethylphthalat	4 g
Isopropanol	130 ml
Ethanol	130 ml

enthält.

Nach Trocknung im Vakuum erfolgt eine erneute Behandlung der Pellets im Luftsuspensionsverfahren mit einer Lösung aus

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP 55)	30 g
Isopropanol	250 ml
Ethylacetat	250 ml.

Die Zeitdauer der Besprühung ist so gewählt, daß nach Trocknung der Pellets diese eine Gewichts Zunahme von etwa 10% aufweisen.

**Beispiel 3**

Unreife männliche Ratten im Alter von 25 Tagen erhielten 50 oder 250 ng D-Phe<sup>6</sup>-GnRH subcutan bzw. nach beschriebenen Verfahren hergestellte Pellets in den Dosierungen von 250 ng und 1.000 µg, oral appliziert. Einer Kontrollgruppe von 5 Tieren wurde 0,5 ml einer physiologischen Kochsalzlösung oral verabreicht. Die oral Applikation der Pellets (1 bzw. 4 pro Tier) erfolgte durch eine starre Schlundsonde und anschließend Nachspülung mit physiologischer Kochsalzlösung. 1, 1,5, 2, 3 und 5 Stunden nach Applikation wurden jeweils 5 Tiere pro Dosisgruppe durch Dekapitation getötet und ihr Blut gewonnen. Die Blutproben wurden nach Bildung des Blutkuchens zentrifugiert und die Seren bei -30°C bis zur radioimmunologischen LH-Bestimmung aufbewahrt. Die Testung der LH-Spiegel erfolgte im Radioimmunoassay mittels eines Schaf-Anti-LH/Schaf LH-Systems. Als Standard diente die Referenzpräparation NIAMDO-Rat-LH-RP 1. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1**

LH-Spiegel nach D-Phe<sup>6</sup>-GnRH an unreifen männlichen Ratten

Applikation	Dosis	ng NIAMDO-Rat-LH-RP 1/ml (Mittelwert + Standardabweichung)				
		1 h	1,5 h	2 h	3 h	5 h
subcutan	50 ng	379 + 87	855 + 250	1 030 + 350	568 + 110	214 + 90
	250 ng	457 + 45	1 442 + 405	2 032 + 590	458 + 65	268 + 99
per os	250 ng	380 + 80	940 + 212	1 256 + 401	817 + 135	301 + 173
	1 000 ng	506 + 115	1 381 + 295	2 109 + 314	1 113 + 314	290 + 85
	Kontrolle	85 + 34				